

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Charakteristik der Insulinsekretion – Eine Voraussetzung für die individuelle Diabetesbehandlung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gerald Michael Eckl
aus Neustadt/Waldnaab

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Charakteristik der Insulinsekretion – Eine Voraussetzung für die individuelle Diabetesbehandlung



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Gerald Michael Eckl
aus Neustadt/Waldnaab

Gedruckt

mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.Doiz.Dr.W.Grabner

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 1977

INHALTSÜBERSICHT

Seite

Einleitung 1

Probanden und Methoden 2

Ergebnisse 3

Diskussion 15

Zusammenfassung 21

Tabellen

Literatur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Für die exakte Beurteilung der inkretorischen Pankreasfunktion sind nicht nur Blut- und Harnzucker-, sondern auch radioimmunologische Seruminsulinbestimmungen erforderlich. Messungen der Insulinkonzentrationen im Serum wurden bislang fast ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke, nicht jedoch für die Diagnostik und Einstellung von Diabetikern durchgeführt.

Weinges hat mit Recht darauf hingewiesen, daß uns allein die Kenntnisse über Ausmaß und Dynamik der Insulinsekretion in Relation zum Blutzuckerverhalten befähigen, die B-Zelleninsuffizienz zu definieren und daraus die entsprechenden therapeutischen Konsequenzen für jeden einzelnen Diabetiker abzuleiten (7).

Anhand der nachfolgenden Untersuchungen sollte geprüft werden, ob die unter kombinierten Stimulationsbedingungen simultan zu den Blutzuckerwerten gemessenen Insulinkonzentrationen geeignet sind, die diabetische Stoffwechselstörung von Erwachsenen- und Altersdiabetikern besser zu definieren als Blut- und Harnzuckerbestimmungen allein. Darüber hinaus ergab sich die Frage, ob sich aufgrund solcher Analysen auch differentialtherapeutische Konsequenzen ableiten lassen. Zudem sollte festgestellt werden, ob das unter Stimulationsbedingungen registrierte Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen Hinweise auf pathologische Insulinsekretionsabläufe und gestörte Glukoseutilisationsmechanismen geben kann.

Probanden und Methoden

Es wurden insgesamt 81 Diabetiker (mittleres Alter 57 Jahre, mittleres Körpergewicht 74 kg, durchschnittliche Körpergröße 166 cm) untersucht, die von praktischen Ärzten mit Diät, oralen Antidiabetika oder - in nur 3 Fällen - mit Insulin behandelt worden waren und zur Bestimmung des Insulinsekretionstyps überwiesen wurden. Als Vergleichskollektiv dienten 20 Stoffwechselgesunde (mittleres Alter 46 Jahre, mittleres Körpergewicht 72,5 kg, durchschnittliche Körpergröße 172 cm).

Die Untersuchungen erfolgten unter den Bedingungen einer kombinierten B-Zellen-Stimulation. Die nüchternen Probanden wurden zunächst mit dem Oligosaccharidgemisch Dextro-OGT (~ 100 g resorbierter Glukose) belastet. Nach Ablauf der dreistündigen Stimulationsversuche wurde die Ansprechbarkeit der B-Zellen auf Sulfonylharnstoffapplikation geprüft. Zu diesem Zwecke erhielten alle Probanden 1 g Tolbutamid i.v.

Blutentnahmen erfolgten nüchtern sowie 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach Glukosegabe. Weitere Blutproben wurden 1, 3, 5, 10, 20, 30 und 60 Minuten nach dem Sulfonylharnstoffreiz entnommen, abzentrifugiert und bis zur Durchführung der Insulin- und Glukosebestimmungen eingefroren.

Die Insulinkonzentrationen wurden radioimmunologisch (8, 9), die Blutzuckerwerte enzymatisch bestimmt (4).

Anhand des Kolmogoroff-Smirnow-Test wurde untersucht, ob die zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Blutzucker- und Insulinwerte einer normal verteilten Population entsprachen (1, 2, 3,

5, 6). Die nicht normal verteilten Beobachtungsreihen mußten weiter differenziert werden. Hierbei ergab sich, daß es sich um linksschiefe Verteilungen handelte. Deshalb wurde in diesen Fällen der Median (M) mit seinem 95%-Konfidenzbereich nach der Methode von Thompson ermittelt.

Mußten Stichproben mit verschiedenen Verteilungen (normalverteilt und linksschief) verglichen werden, wurde der Test nach Kolmogoroff-Smirnow zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben durchgeführt. Beim Vergleich zwei gleicher (linksschiefer) Verteilungen kam der U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon zur Anwendung (1, 2, 3, 5, 6). Mit Hilfe der im Vergleich zu Stoffwechselgesunden durchgeführten Berechnungen wurde geprüft, ob sich typische Kriterien der Sekretionsdynamik ermitteln lassen. Außerdem wurde untersucht, ob der Zeitpunkt des Sekretionsmaximums Aussagen über den zeitlichen Verlauf der Insulinfreisetzung zuläßt.

Ergebnisse

Im Vergleich zu Stoffwechselgesunden wies die bei Diabetikern gefundene Insulinsekretion nicht nur quantitative, sondern auch sekretionsdynamische Unterschiede auf. Es zeigte sich, daß die Insulinsekretion der Zuckerkranken und die der Kontrollprobanden zum Teil erheblich differierte. Außerdem konnte festgestellt werden, daß das Sekretionsverhalten keine strenge Trennung zwischen normalen und übergewichtigen Diabetikern zuließ. Deshalb wurden die Patienten nach charakteristischen Merkmalen

ihrer Insulinsekretion, nicht aber nach ihrem Gewichtsverhalten unterteilt. Hierbei ließen sich vier verschiedene Gruppen mit gleichen Merkmalen unterscheiden.

Im folgenden soll das Verhalten der Insulinsekretion von Stoffwechselgesunden und den nach sekretionsanalytischen Charakteristika unterteilten Diabetikergruppen bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Glukosekonzentrationen besprochen werden.

Stoffwechselgesunde (n = 20)

Die Insulinsekretion der Gesunden war dadurch gekennzeichnet, daß das B-Zellenhormon rasch freigesetzt wurde. Das Maximum der Hormonkonzentration wurde nach 60 Minuten erreicht, anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Wiederabfall. Die 3-Stunden-Werte lagen im Bereich basaler Konzentrationen (Abb. 1, Tab. 1).

Die nach oraler Glukosegabe gemessenen Blutzuckerkonzentrationen erreichten ebenfalls nach 60 Minuten ihr Maximum. Bereits die 2-Stunden-Werte lagen im Bereich der basalen Glukosekonzentrationen, die 3-Stunden-Werte unterschieden sich weder von den Ausgangs- noch von den nach 2 Stunden gemessenen Konzentrationen (Abb. 1, Tab. 2).

Die nach 3 Stunden nach Glukosegabe vorgenommene Applikation von 1 g Tolbutamid führte zu einem erneuten Anstieg der Insulinspiegel. Der Maximalwert wurde bereits 3 Minuten nach Sulfonylharnstoffgabe gemessen, anschließend kam es zu einem raschen Wiederabfall. Die Ausgangsposition war bereits nach 10 Minuten erreicht (Abb. 1, Tab. 3).

Das nach Tolbutamidapplikation gemessene Blutzuckerverhalten war dadurch charakterisiert, daß es zu einem kontinuierlichen Konzentrationsabfall kam; die niedrigsten Werte wurden nach 30 Minuten registriert, anschließend kam es zu einem reaktiven Wiederanstieg (Abb. 1, Tab. 4).

Diabetiker - Gruppe 1 - (n = 10)

Die bei den Diabetikern der Gruppe 1 ermittelten basalen Insulinkonzentrationen lagen zum Teil im unteren Bereich der Norm, bei einigen Patienten waren die Hormonwerte nicht meßbar. Über den gesamten Zeitraum der oralen Oligosaccharidbelastung war die Insulinsekretion weitgehend aufgehoben. Die maximalen Konzentrationen von durchschnittlich 16 μ E/ml nach 90 und 120 Minuten lagen im basalen Bereich (Abb. 1, Tab. 5).

Die Blutzuckerausgangswerte waren mit durchschnittlich 217 mg/100 ml extrem erhöht. Nach der Oligosaccharidbelastung kam es zu einem weiteren Anstieg; der durchschnittliche Maximalwert, der nach 2 Stunden beobachtet wurde, betrug 486 mg/100 ml, anschließend kam es zu einem geringen Wiederabfall (Abb. 1, Tab. 6). Auch nach Verabreichung von Tolbutamid blieb die Insulinfreisetzung aus (Abb. 1, Tab. 7).

Die sehr hohen Blutzuckerspiegel zu Beginn der Sulfonhylharnstoffapplikation fielen nur in einem Teil der Fälle geringfügig ab (Abb. 1, Tab. 8).

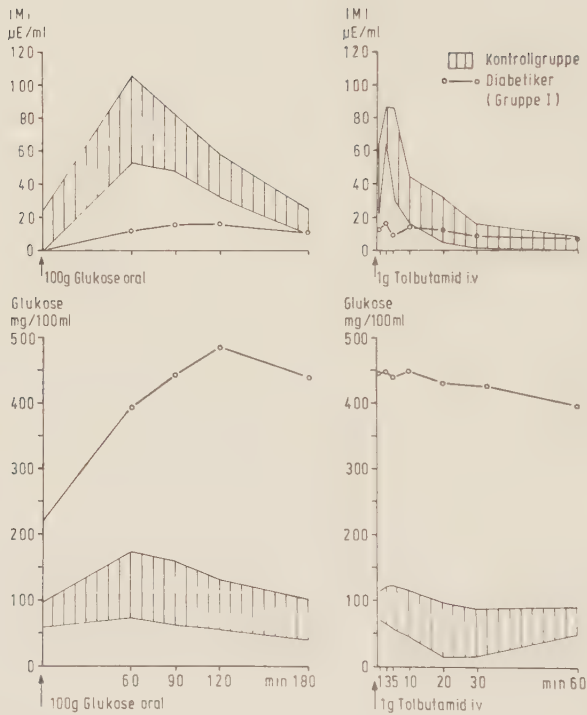


Abb. 1

Serum-Insulin (IMI)-($\mu\text{E/ml}$) und Glukosekonzentrationen ($\text{mg}/100\text{ ml}$) bei Stoffwechselgesunden ($n = 20$) und Diabetikern (Gruppe 1/ $n = 10$) unter den Bedingungen einer kombinierten B-Zellen-Stimulation mit Glukose und Tolbutamid. Dargestellt sind die 95%-Vertrauensbereiche der Kontrollgruppe und die Mediane bzw. die arithmetischen Mittel der Patienten.

Alle zu den verschiedenen Zeitpunkten der oralen Oligosaccharidbelastung bei den Patienten gemessenen Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen wiesen gegenüber Gesunden signifikante Unterschiede auf ($p < 0,002$).

Die im Rahmen der Tolbutamidstimulation ermittelten Insulinkonzentrationen lagen 1, 3, 5 und 10 Minuten nach dem Sulfonylharnstoffreiz deutlich unter den Hormonwerten der Kontrollen ($0,02 > p > 0,002$). Die Blutzuckerkonzentrationen lagen zu allen Zeitpunkten des Versuches weit über denen von Gesunden ($p < 0,002$).

Diabetiker - Gruppe 2 - (n = 22)

Bei normaler basaler Insulinkonzentration im Serum kam es nach der Oligosaccharidapplikation zu einer verminderten und verzögerten Insulinfreisetzung bis zur 90. Minute des Versuches. Das sehr niedrige Konzentrationsmaximum von durchschnittlich 44,5/uE/ml wurde erst nach 2 Stunden gemessen. In der Folgezeit kam es zu keinem nennenswerten Abfall. Die 2-Stundenwerte ließen gegenüber den 3-Stunden-Werten keinen signifikanten Unterschied erkennen (Abb. 2, Tab. 9).

Die Blutzuckerausgangskonzentrationen lagen im Mittel bei 195,5 mg/100 ml, im weiteren Verlauf der Belastung kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg auf einen Maximalwert von 500 mg/100 ml am Ende der dreistündigen Versuchsperiode (Abb. 2, Tab. 10).

Die nach Ende der Oligosaccharidbelastung vorgenommene Tolbutamidapplikation ergab einen geringen, etwas protrahiert verlaufenden subnormalen Anstieg auf durchschnittlich 57/uE/ml innerhalb der ersten 5 Minuten des Versuches. Gegenüber der erhöhten Ausgangskonzentration wurde durch die Tolbutamidgabe ein weiterer

signifikanter Anstieg des Hormonspiegels erreicht. Nach Überschreiten des Gipfelwertes fiel die Insulinkonzentration im weiteren Verlauf der Sulfonylharnstoffbelastung geringgradig ab (Abb. 2, Tab. 11).

Die Blutzuckerwerte ließen nach Tolbutamidapplikation ebenfalls einen geringgradigen signifikanten Abfall erkennen (Abb. 2, Tab. 12).

Die basalen Insulinkonzentrationen zu Beginn der Oligosaccharidbelastung ließen gegenüber Stoffwechselgesunden und Diabetikern der Gruppe 1 keine Unterschiede erkennen ($p > 0,05$). Während der 60. und 90. Minute des Versuches lagen die Hormonwerte unter denen der Kontrollpersonen ($0,02 > p > 0,002$). Der 3-Stunden-Wert wies gegenüber Gesunden keinen signifikanten Unterschied auf ($p > 0,05$). Im Vergleich zu den Diabetikern der Gruppe 1 waren bei den Patienten der Gruppe 2 alle nach Stimulation ermittelten Insulinspiegel höher ($0,02 > p > 0,002$). Die Blutzuckerkonzentrationen, die weit über denen bei Kontrollpersonen gefundenen Werten lagen ($p < 0,002$), ließen jedoch gegenüber Diabetikern der Gruppe 1 keine Unterschiede erkennen ($p > 0,05$).

Anhand der Tolbutamidstimulation konnte gezeigt werden, daß die Insulinspiegel der Patientengruppe 2 zu allen Zeitpunkten des Versuches signifikant höher waren als bei Diabetikern der Gruppe 1 ($p < 0,002$). Die Blutzuckerwerte jedoch ergaben zwischen beiden Patientenkollektiven keine Unterschiede ($p > 0,05$). Vergleicht man die nach Tolbutamid registrierten Insulinkonzentrationen mit den gesunden Kontrollpersonen, so waren die Hormonspiegel lediglich 3 Minuten nach der Sulfonylharnstoffapplikation niedriger als bei den Vergleichspersonen ($0,02 > p > 0,002$). Ausgangs-, 1-Minuten-, 5-Minuten- und 10-Minuten-Werte unterschieden sich nicht ($p < 0,05$), 20-Minuten-, 30-Minuten und 60-Minutenwerte lagen über den bei Gesunden beobachteten Konzentrationen ($p < 0,002$). Die Blutzuckerwerte waren zu allen Versuchszeitpunkten weit höher als die der Kontrollen ($p < 0,002$).

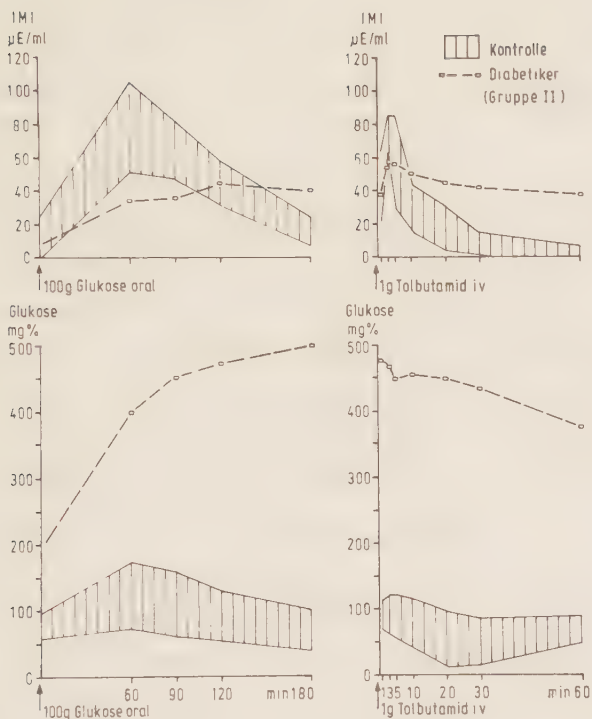


Abb. 2

Serum-Insulin (IMI)-($\mu\text{E/ml}$) und Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Stoffwechselgesunden ($n = 20$) und Diabetikern (Gruppe 2/ $n = 22$) unter den Bedingungen einer kombinierten B-Zellen-Stimulation mit Glukose und Tolbutamid. Dargestellt sind die 95%-Vertrauensbereiche der Kontrollgruppe und die Mediane bzw. die arithmetischen Mittel der Patienten.

Diabetiker - Gruppe 3 - (n = 15)

Die basalen Insulinkonzentrationen lagen auch bei dieser Gruppe im Normbereich. Der Anstieg nach Oligosaccharidstimulation erfolgte verzögert. Das Konzentrationsmaximum von durchschnittlich $87 \mu\text{E/ml}$ wurde zwischen der 90. und 120. Minute erreicht (Abb. 3, Tab. 13).

Nach Überschreiten der Spitzenwerte fiel der Insulinspiegel langsam wieder ab. Im Vergleich zu Stoffwechselgesunden lagen die nach 3 Stunden gemessenen Werte signifikant über dem basalen Bereich. Das quantitative Ausmaß der Gesamtsekretion unterschied sich von dem der Gesunden nicht. Die Unterschiede bezogen sich also allein auf die Sekretionsdynamik (Abb. 3, Tab. 13).

Das Blutzuckerverhalten war dadurch gekennzeichnet, daß die Glukosekonzentrationen zu Beginn der Belastungsperiode im Normbereich lagen oder leicht erhöht waren. Anschließend kam es bei allen Patienten zu einem extremen Blutzuckeranstieg auf Maximalwerte von durchschnittlich 313 mg/100 ml nach 90 Minuten. Der anschließende Wiederabfall erfolgte kontinuierlich. Die nach 2 Stunden gemessenen Glukosekonzentrationen lagen im Mittel bei 260 mg/100 ml , der Durchschnittswert nach 3 Stunden betrug 215 mg/100 ml (Abb. 3, Tab. 14).

Auf den Tolbutamidreiz reagierten die Patienten mit einer prompten und überschießenden Insulinfreisetzung; die zu Beginn des Versuches noch überhöhten Insulinkonzentrationen von durchschnittlich $68 \mu\text{E/ml}$ stiegen auf Maximalwerte von $127 \mu\text{E/ml}$ an. Der Wiederabfall nach Erreichen dieses Spitzenwertes war gegenüber dem Kontrollkollektiv durch signifikant höhere Insulinkonzentrationen charakterisiert. Außerdem erfolgte der Wiederabfall bei den Diabetikern langsamer als bei den Stoffwechselgesunden (Abb. 3, Tab. 15).

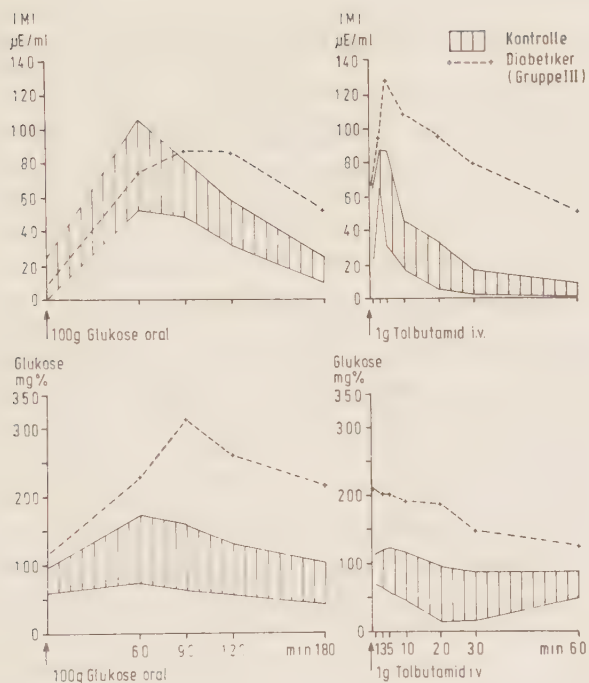


Abb. 3

Serum-Insulin (IMI)-($\mu\text{E/ml}$) und Glukosekonzentrationen ($\text{mg}/100\text{ ml}$) bei Stoffwechselgesunden ($n = 20$) und Diabetikern (Gruppe 3/ $n = 15$) unter den Bedingungen einer kombinierten B-Zellen-Stimulation mit Glukose und Tolbutamid. Dargestellt sind die 95%-Vertrauensbereiche der Kontrollgruppe und die Mediane bzw. die arithmetischen Mittel der Patienten.

Die Blutzuckerwerte, die zu Beginn der Tolbutamidapplikation im Mittel bei 208 mg/100 ml lagen, fielen bis zum Ende des einstündigen Versuches signifikant ab. Der mittlere Endwert betrug 127 mg/100 ml (Abb. 3, Tab. 16).

Anhand der statistischen Berechnungen konnte gezeigt werden, daß die basalen Insulinkonzentrationen sowie die 60- und 90-Minuten-Werte der Diabetikergruppe 3 gegenüber Stoffwechselgesunden keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($p > 0,05$). Die nach 120 und 180 Minuten gemessenen Hormonspiegel lagen über den bei Kontrollpersonen ermittelten Konzentrationen ($0,02 > p > 0,002$).

Im Vergleich zu den Insulinwerten der Diabetikergruppe 1 wurden zu allen Versuchszeitpunkten der Oligosaccharidbelastung höhere Konzentrationen gefunden; gegenüber den Diabetikern der Gruppe 2 waren die Insulinwerte der Gruppe 3 nach 60, 90 und 120 Minuten signifikant höher ($p < 0,002$).

Die Glukosekonzentrationen der Diabetikergruppe 3 lagen zu allen Zeitpunkten der Oligosaccharidbelastung unter denen der Diabetikergruppen 1 und 2, jedoch über denen der Kontrollpersonen ($p < 0,002$).

Die nach Tolbutamidgabe gefundenen Insulinspiegel waren zu allen Versuchszeitpunkten signifikant höher als die der Diabetikergruppen 1 und 2 und die der Gesunden.

Das Blutzuckerverhalten auf Sulfonylharnstoffapplikation war dadurch gekennzeichnet, daß alle Werte unter denen der Diabetikergruppen 1 und 2, jedoch über denen der Kontrollpersonen lagen ($p < 0,002$).

Diabetiker - Gruppe 4 - (n = 34)

Bei dieser Patientengruppe waren bereits die basalen Insulinkonzentrationen deutlich erhöht. Die Werte lagen bei 30/ μ E/ml. Die Oligosaccharidzufuhr bewirkte einen extremen Anstieg auf Spitzenwerte von durchschnittlich 161/ μ E/ml. Zwischen der 60. und 120. Minute blieben die Insulinspiegel weitgehend konstant, anschließend kam es zu einem Wiederabfall. Die am Ende des Versuches gemessenen Konzentrationen lagen bei durchschnittlich 93/ μ E/ml, befanden sich also noch im hypersekretorischen Bereich (Abb. 4, Tab. 17).

Die Blutzuckewerte lagen zu Beginn der Belastung im obersten Bereich der Norm, der Median betrug hier 107 mg/100 ml. Bei einem Teil der Patienten waren die Werte geringgradig erhöht.

Nach Verabreichung des Oligosaccharidgemisches kam es zu einem raschen Anstieg mit mittleren Maximalwerten von 292,5 mg/100 ml nach 60 und 290,5 mg/100 ml nach 90 Minuten. Danach wurde ein signifikanter, jedoch protrahiert verlaufender Wiederabfall beobachtet. Am Ende des dreistündigen Versuches lag die Mehrzahl der Blutzuckerwerte noch über 200 mg/100 ml. Der Durchschnittswert betrug hier 195,5 mg/100 ml (Abb. 4, Tab. 18).

Die intravenöse Tolbutamidapplikation bewirkte eine erneute Insulinfreisetzung mit Spitzenwerten von durchschnittlich 209,5/ μ E/ml. Dieser Gipfel wurde bereits nach 3 Minuten beobachtet, anschließend kam es zu einem Wiederabfall. Der durchschnittliche Endwert nach 60 Minuten betrug 82,5/ μ E/ml, lag also ebenfalls wieder im hypersekretorischen Bereich (Abb. 4, Tab. 19).

Die Blutzuckerspiegel fielen während der Tolbutamidbelastung von durchschnittlich 202 mg/100 ml auf 127 mg/100 ml ab (Abb. 4, Tab. 20).

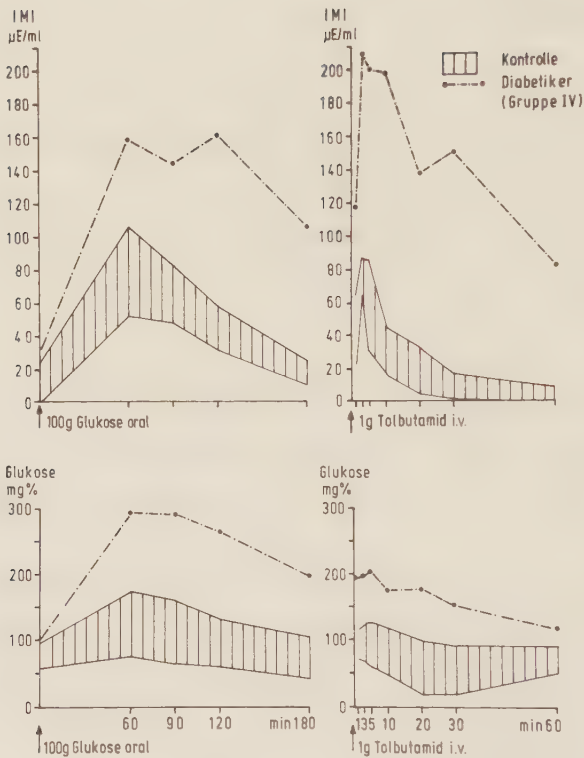


Abb. 4

Serum-Insulin (IMI)-($\mu\text{E/ml}$) und Glukosekonzentrationen ($\text{mg}/100\text{ ml}$) bei Stoffwechselgesunden ($n = 20$) und Diabetikern (Gruppe 4/ $n = 34$) unter den Bedingungen einer kombinierten B-Zellen-Stimulation mit Glukose und Tolbutamid. Dargestellt sind die 95%-Vertrauensbereiche der Kontrollgruppe und die Mediane bzw. die arithmetischen Mittel der Patienten.

Der statistische Vergleich der nach Oligosaccharidapplikation gemessenen Insulinkonzentrationen mit den Werten der Diabetikergruppen 1, 2 und 3 sowie den bei Stoffwechselgesunden gefundenen Hormonspiegeln ergab für alle Versuchszeitpunkte signifikant höhere Insulinkonzentrationen ($p < 0,002$).

Die Blutzuckerwerte der Diabetikergruppe 4 waren mit denen der Gruppe 3 vergleichbar. Zwischen beiden Kollektiven konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden ($p > 0,05$). Gegenüber Diabetikern der Gruppen 1 und 2 waren die Glukosekonzentrationen während der gesamten Dauer des Versuches signifikant niedriger ($p < 0,002$), im Vergleich zu Gesunden jedoch signifikant höher ($p < 0,002$).

Die nach Tolbutamidgabe registrierten Insulinwerte lagen zu allen Zeitpunkten des Tests über denen der Diabetikergruppen 1, 2 und 3 sowie denen der Kontrollpersonen ($p < 0,002$).

Die Glukosekonzentrationen nach intravenöser Tolbutamidapplikation waren mit den Werten der Diabetikergruppe 3 weitgehend identisch ($p > 0,05$). Der Vergleich mit den Blutzuckerkonzentrationen der Diabetikergruppen 1 und 2 ergab für alle Versuchszeitpunkte wesentlich niedrigere Werte ($p < 0,002$), gegenüber Gesunden jedoch waren die Werte signifikant höher ($p < 0,002$).

Diskussion

Aufgrund der bei Erwachsenen- und Altersdiabetikern unter kombinierten Stimulationsbedingungen ermittelten Insulinkonzentrationen lassen sich verschiedene Sekretionstypen unterscheiden, die durch charakteristische Merkmale gekennzeichnet sind.

Diabetiker - Gruppe 1 -

Charakteristisch für diese Patientengruppe war die nahezu aufgehobene Insulinsekretion nach Glukose- und Tolbutamidreiz. Ein weiteres Merkmal war die extreme Hyperglykämie mit exzessiven Anstieg der Blutzuckerwerte bis zum Ende der oralen Belastungsperiode. Durch Tolbutamidstimulation konnte keine nennenswerte Beeinflussung der Hyperglykämie erreicht werden. Bei den Patienten dieser Gruppe handelt es sich um einen ausgeprägten Insulinmangeldiabetes. Eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen ist in diesen Fällen kontraindiziert. Erforderlich ist dagegen eine Substitution mit Insulin.

Interessant war die Beobachtung, daß Patienten dieser Gruppe bis zum Zeitpunkt der Untersuchung auf Glibenclamid eingestellt waren. Die Qualität der Einstellung war jedoch bei allen Probanden ungenügend. In der Mehrzahl der Fälle betrug die Glukosurie mehr als 5 g/24 Stunden. Darüber hinaus fiel auf, daß 3 von 10 Patienten übergewichtig waren.

In allen 3 Fällen handelte es sich um einen Diabetes mellitus, der bereits länger als 10 Jahre bestand.

Die Messung der Insulinkonzentrationen bei Patienten dieses Sekretionstyps kann also dazu beitragen, die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen zu erleichtern (Abb. 1, Tab. 5 - 8).

Diabetiker - Gruppe 2 -

Patienten dieser Gruppe zeigten eine gegenüber Gesunden stark verzögerte Insulinsekretion nach Glukosereiz. Zwischen der 120. und 180. Minute des Versuches fiel eine deutlich erkennbare

Sekretionsstarre auf. Gegenüber Stoffwechselgesunden war die glukoseinduzierte Insulinsekretion quantitativ geringer. Im Vergleich zur Diabetikergruppe 1 fanden sich jedoch signifikant höhere Insulinwerte.

Die Tolbutamidstimulation führte bei den Patienten dieser Gruppe zu einer verminderten und gleichzeitig gering verzögerten Insulinfreisetzung. Auch bei diesem Versuch war das Bild einer Sekretionsstarre nachweisbar.

Die Patienten dieses Sekretionstyps weisen also gegenüber Gesunden ebenfalls einen Insulinmangeldiabetes auf. Im Gegensatz zu den Diabetikern der Gruppe 1 sprechen die B-Zellen auf den Tolbutamidreiz noch an, im Vergleich zu Gesunden jedoch mit einer insgesamt verminderten und sekretionsdynamisch gestörten Insulinfreisetzung.

Wie die Neueinstellungen dieser Patienten gezeigt haben, ist vor allem mit dem stark wirksamen Sulfonylharnstoff Glibenclamid eine Besserung des diabetischen Stoffwechsels zu erzielen.

Das Glykämieverhalten, daß sich gegenüber der ersten Gruppe nicht signifikant unterschied, berechtigt zu der therapeutisch wichtigen Schlußfolgerung, die Störung der B-Zellen-Funktion nicht allein anhand des Blutzuckerverhaltens, sondern auch gleichzeitig anhand der Insulinsekretionsdynamik zu beurteilen. Eine solche Forderung ist auch deshalb berechtigt, weil die Berücksichtigung beider Parameter in nicht wenigen Fällen die therapeutische Entscheidung erleichtert. Dies gilt in erster Linie für diejenigen Patienten, bei denen entschieden werden muß, ob eine Glibenclamid- oder eine Insulintherapie sinnvoller ist. Bei den Patienten der Gruppe 2 waren 9 Diabetiker bereits

auf Glibenclamid, meist in Kombination mit Phenformin oder Buformin eingestellt. Nur ein Patient war vorher mit Insulin behandelt worden, 5 weitere allein mit Diät und 7 Patienten mit Diät und Sulfonylharnstoffen vom Tolbutamidtyp. 15 Patienten dieser Gruppe waren normalgewichtig, 7 Patienten übergewichtig. Trotz des unterschiedlichen Körpergewichts konnten keine signifikanten Unterschiede im quantitativen Ausmaß und in den sekretionsdynamischen Merkmalen der Insulinfreisetzung festgestellt werden (Abb. 2, Tab. 13 - 16)

Diabetiker - Gruppe 3 -

Diabetiker dieser Gruppe zeigten nach der oralen Belastung mit dem Oligosaccharidgemisch eine quantitativ ausreichende, jedoch deutlich protrahierte Insulinsekretion. Darüber hinaus führte der Tolbutamidstimulus zu einer prompten und überschießenden Freisetzung des Hormons. Patienten dieses Sekretionstyps können also nicht als Insulinmangeldiabetiker bezeichnet werden. Hier ist das nachgewiesene pathologische Blutzuckerverhalten also nicht mit einem Insulindefizit, sondern am ehesten mit einer protrahiert verlaufenden Insulinsekretion zu erklären. Zudem muß bei einem Teil der Patienten, insbesondere bei solchen mit Übergewicht eine periphere Insulinresistenz diskutiert werden. Bei den Patienten dieser Gruppe ergab sich, daß die Glukoseutilisation weniger gestört war als bei den Diabetikern der Gruppe 1 und der Gruppe 2. So waren die Blutzuckerausgangswerte nur geringgradig erhöht. Das Hyperglykämie maximum wurde früher erreicht und der Abfall der Glukosekonzentration war bereits 90 Minuten nach der oralen Belastung zu erkennen. Die Tolbutamidgabe führte dann zu einem weiteren signifikanten Blutzuckerabfall.

Da die Tolbutamidapplikation geeignet ist, das B-Zellenhormon prompt und überschießend freizusetzen, bietet sich bei Patienten eines solchen Sekretionstyps die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen an. Insbesondere wenn es sich um normalgewichtige Diabetiker handelt, die mit diätetischen Maßnahmen nicht ausreichend eingestellt werden können. Bei Übergewichtigen dieses Sekretionstyps sollte eine Erstbehandlung mit Biguaniden und erst bei Versagen dieser Therapie eine kombinierte Behandlung mit Sulfonylharnstoff erwogen werden.

Die Hälfte der untersuchten Patienten dieser Gruppe war bereits mit Sulfonylharnstoffen vom Tolbutamid-(n = 4) oder Glibenclamid-Typ (n = 3) behandelt worden, die übrigen entweder mit Diät allein (n = 3) oder mit Diät und Biguaniden (n = 4). 5 Patienten waren übergewichtig, 10 normalgewicht. Auch hier zeigte sich wieder sehr deutlich, daß trotz des unterschiedlichen Körpergewichts gleiche Sekretionsmerkmale vorlagen. Auch das quantitative Ausmaß der Insulinfreisetzung ergab zwischen Normal- und Übergewichtigen keinen signifikanten Unterschied (Abb. 3, Tab. 13 - 16).

Diabetiker - Gruppe 4 -

Bei den Patienten dieser Gruppe fielen bereits die basal erhöhten Insulinkonzentrationen auf. Nach Verabreichung des Oligosaccharidgemisches kam es zu einer extremen Hypersekretion. Auch die nachfolgende Tolbutamidapplikation bewirkte eine prompte und extrem überschießende Insulinfreisetzung. Im Vergleich zur Gruppe 3 waren die Insulinspiegel nach Glukose- und

Tolbutamidgabe etwa doppelt so hoch. Trotz dieser deutlich ausgeprägten Unterschiede im Ausmaß der Insulinsekretion war der Glykämieverlauf mit der Gruppe 3 vergleichbar. Auch diese Beobachtung unterstreicht die bereits bei den Gruppen 1 und 2 erwähnte Forderung, die B-Zellen-Funktion nicht nur anhand des Blutzucker- sondern auch anhand des Insulinsekretionsverhaltens zu beurteilen. Die bei diesen Patienten gestörte Glukosetoleranz muß in erster Linie auf eine periphere Insulinresistenz zurückgeführt werden. Immerhin waren 25 Patienten dieser Gruppe stark übergewichtig, nur 8 davon hatten ein normales Körpergewicht.

Wie die Aufschlüsselung der vorausgegangenen Therapie dieser Diabetiker ergab, war die Hälfte der Patienten bis zum Untersuchungstermin ($n = 17$) nicht behandelt worden, die übrigen hatten Sulfonylharnstoffe vom Tolbutamidtyp ($n = 10$) oder den Sulfonylharnstoff Glibenclamid ($n = 5$), zum Teil auch in Kombination mit Biguaniden ($n = 3$) erhalten. 2 Patienten waren sogar auf Insulin eingestellt.

Bei Patienten dieses Sekretionstyps wäre es sicher falsch, eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen oder gar Insulin beizubehalten. Sinnvoller ist in diesen Fällen eine diätetische Behandlung in Kombination mit Biguaniden. Überraschend war die Feststellung, daß sich in dieser Gruppe auch Patienten mit normalem Körpergewicht befanden, die Ernährungsanamnesen hatten hier ergeben, daß der Kohlenhydratanteil in der Kost mit durchschnittlich 63 Kalorien viel zu hoch war, darüber hinaus wurden von diesen Diabetikern fast ausnahmslos Stoßmahlzeiten bevorzugt (Abb. 4, Tab. 17 - 20).

Zusammenfassung

Insgesamt geht aus den durchgeführten Untersuchungen hervor, daß es zweckmäßiger ist, die therapeutische Entscheidung nicht allein anhand des Blutzuckerverhaltens und der Harnzuckerausscheidung zu treffen. Daß sich diese Forderung zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Praxis noch nicht realisierten läßt, darf kein Hinderungsgrund sein, dies für die Zukunft anzustreben. Hier bietet sich vor allem die Zusammenarbeit mit größeren Kliniken an, in denen Insulinbestimmungen routinemäßig durchgeführt werden. Diese Forderung gilt vor allem für Neueinstellungen und für die Beurteilung der B-Zellen-Funktion nach Gewichtszunahme und nach Gewichtsabnahme.

Nachuntersuchungen der Patienten aller 4 Gruppen haben ergeben, daß nahezu die Hälfte der Diabetiker nach Kenntnis des Sekretionstyps besser und auch sinnvoller eingestellt werden konnten. In mehreren Fällen gelang es, die Patienten von einer überflüssigen Sulfonylharnstoff- oder gar Insulintherapie zu befreien; in einigen anderen Fällen ergab sich, daß eine Umstellung auf die Insulinbehandlung nicht zu umgehen war.

TABELLEN

Tab. 1 Insulin(IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Stoffwechselgesunden
($n = 20$) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose

IMI ($\mu\text{E}/\text{ml}$)					
		0 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min. 180 Min.
M	7,0	83,0	63,0	47,0	11,0
M _o	25,0	105,0	83,0	58,0	25,0
M _u	0,0	52,0	48,0	32,0	9,0

M = Median

M_o und M_u = oberer und unterer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

Tab. 2 Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Stoffwechsellaststunden
 (n = 20) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose

Glukose (mg/100 ml)		0 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.	180 Min.
$\bar{x}$		76,9	120,4	110,0	92,4	70,7
s		9,5	26,2	24,0	18,5	15,1

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = einfache Standardabweichung

Tab. 3

Insulin (IMI)-Konzentrationen bei Stoffwechselgesunden ($n = 20$)
nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.
(Die Versuche erfolgten nach vorausgegangener oraler Glukosebe-
lastung)

IMI (μF/ml)							
	1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.
M	38,0	65,0	69,0	33,0	24,0	9,0	1,0
M _O	64,0	87,0	86,0	45,0	32,0	16,0	8,0
M _u	22,0	65,0	31,0	16,0	5,0	1,0	0,0

M = Median

M_o und M_u = oberer und unterer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

Tab. 4 Glukosekonzentrationen (mq/100 ml) bei Stoffwechselgesunden (n = 20) nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.
(Die Versuche erfolgten nach vorausgegangener oraler Glukosebelastung).

		Glukose (mq/100 ml)				
		1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min. 30 Min. 60 Min.
$\bar{x}$		93,3	93,9	91,4	81,9	56,6 52,1 71,0
s		11,2	14,0	16,4	17,9	20,4 17,8 9,7

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = einfache Standardabweichung

Tab. 5 Insulin(IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Diabetikern der Gruppe 1
(n = 10) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose

IMI ($\mu\text{E}/\text{ml}$)	
	0 Min. 60 Min. 90 Min. 120 Min. 180 Min.
M	0,5 11,5 15,5 16,0 10,5
M _O	9,0 33,0 58,0 43,0 24,0
M _U	0,0 0,0 0,0 0,0 0,0

M = Median

M_O und M_U = oberer und unterer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

Tab. 6 Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Diabetikern der Gruppe I
 (n = 10) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose

		Glukose (mg/100ml)				
		0 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.	180 Min.
95%-Vertrauens- grenzen	$\bar{x}$	217,4	394,2	443,4	486,0	439,4
	s	+71,0	+92,3	+90,1	+138,0	+101,5
		166,6 -268,2	328,2 -460,2	378,9 -507,8	395,0 -499,0	366,8 512,0

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = einfache Standardabweichung

Tab. 7

Insulin(IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Diabetikern der Gruppe I ($n = 10$) nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.
(Die Versuche erfolgten nach vorausgegangener oraler Glukosebelastung)

		IMI (/uE/ml)						
		1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.
M		12,0	16,0	8,5	13,5	12,0	8,5	7,0
M ₀		18,0	22,0	14,0	19,0	16,0	12,0	10,5
M _u		0,0	0,0	0,0	1,0	2,5	0,5	0,5

M = Median

M₀ und M_U = oberer und unterer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

Tab. 8 Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Diabetikern der Gruppe 1 (n = 10) nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid. (Die Versuche erfolgten nach vorausgegangener oraler Glukosebelastung).

		Glukose (mg/100 ml)						
		1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.
95%-Vertrauens- grenzen	$\bar{x}$	447,7	449,4	438,9	449,3	431,5	428,6	397,4
	s	+94,6	+86,3	+127,5	+113,3	+100,1	+101,6	+109,1
		300,0 -515,3	387,7 -511,1	347,7 530,1	368,3 530,1	359,9 503,1	355,9 501,3	319,3 475,4

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = einfache Standardabweichung

Tab. 9

Insulin(IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Diabetikern der Gruppe 2 ($n = 22$)
nach oraler Belastung mit 100 g Glukose

	I M I ($\mu\text{E/ml}$)				
	0 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.	180 Min.
M	8,0	34,0	36,0	44,5	40,5
DZ ₀	20,0	51,0	64,0	72,0	70,0
DZ _u	1,0	18,0	22,0	28,0	22,0
95%-Vertrauens- bereich	6,0 -14,0	21,0 -45,0	28,0 -52,0	38,0 -57,0	35,0 -48,0

M = Median

DZ₀ = oberes DezilDZ_u = unteres Dezil

Tab. 10 Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Diabetikern der Gruppe 2
(n = 22) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose

Glukose (mg/100 ml)	
	0 Min. 60 Min. 90 Min. 120 Min. 180 Min.
M/ $\bar{x}$	195,5 397,9* 453,5* 473,0* 500,0
95%-Vertrauensbereich	141,0 356,9 406,9 411,4 334,0 -239,0 -438,8 -499,9 -535,6 614,0

* = arithmetisches Mittel ($\bar{x}$)

Tab. 11

Insulin(IMI)-Konzentrationen (/uE/ml) bei Diabetikern der Gruppe 2 (n = 22) nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.

(Die Versuche erfolgten nach vorausgegangener oraler Glukosebelastung)

	IMI (/uE/ml)						
	1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.
M	38,0	55,0	57,0	51,0	45,0	42,0	38,0
DZ ₀	82,0	83,0	81,0	82,0	73,0	69,0	55,0
DZ _u	19,0	28,0	28,0	30,0	24,0	18,0	12,0
95%-Vertrauensbereich	26,0 -54,0	40,0 -67,0	48,0 -68,0	38,0 -60,0	27,0 -56,0	26,0 -52,0	22,0 -48,0

M = Median

DZ₀ = oberes Dezil

DZ_u = unteres Dezil

Tab. 12 Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Diabetikern der Gruppe 2 (n = 22)
nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.
(Die Versuche erfolgten nach vorausgegangener oraler Glukosebelastung)

Glukose (mg/100 ml)		1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.
M		477,5	471,0	450,0	458,5	452,5	435,0	378,5
DZ ₀		633,0	651,0	640,0	631,0	598,0	596,0	560,0
DZ _u		227,0	230,0	225,0	219,0	195,0	190,0	158,0
95%-Vertrauens- bereich		315,0 -597,0	310,0 -590,0	308,0 -563,0	292,0 -564,0	274,0 -539,0	255,0 -515,0	211,0 -440,0

M = Median

DZ₀ = oberes Dezil

DZ_u = unteres Dezil

Tab. 13 Insulin(IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Diabetikern der Gruppe 3
($n = 15$) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose

IMI ($\mu\text{E/ml}$)		0 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.	180 Min.
$M/\bar{x}$		9,0	74,0*	87,0	86,0	52,0
DZ_o		23,0	+ 7,7*	154,0	182,0	87,0
DZ_u		1,0	+ 14,9*	56,0	51,0	14,0
95%-Vertrauens- bereich		5,0 -21,0	66,3 - 81,7	66,0 -110,0	62,0 -145,0	26,0 -85,0

$M/\bar{x}$ = Median / Mittelwert

DZ_o = oberes Dezil

* = arithmetisches Mittel ($\bar{x}$)

DZ_u = unteres Dezil

• = Standardabweichung

Tab. 14 Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Diabetikern der Gruppe 3
(n = 15) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose

	Glukose (mg/100 ml)				
	0 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.	180 Min.
M	115	227	313	260	215
DZ ₀	291	573	610	532	670
DZ _u	82	228	230	163	98
95%-Vertrauens- bereich	98 -161	250 -415	244 - 440	212 -396	120 -470

M = Median

DZ₀ = oberes Dezil

DZ_u = unteres Dezil

Tab. 15 Insulin(IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Diabetikern der Gruppe 3
 (n = 15) nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.
 (Die Versuche erfolgten nach vorausgegangener oraler Glukosebelastung)

	IMI ($\mu\text{E}/\text{ml}$)						
	1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.
M	68	95	127	108	95	79	51
DZ ₀	167	215	178	214	210	235	113
DZ _u	19	47	55	30	33	35	8
95%-Vertrauens- bereich	44 -97	70 -151	85 -175	74 -140	61 -127	42 -120	20 - 85

M = Median

DZ₀ = oberes Dezil

DZ_u = unteres Dezil

Tab. 16 Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Diabetikern der Gruppe 3 (n = 15)
nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.
(Die Versuche erfolgten nach vorausgegangener oraler Glukosebelastung)

Glukose (mg/100 ml)							
	1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.
M	208	204	204	193	187	148	127
DZ _o	500	523	500	450	470	411	386
DZ _u	85	87	89	81	58	57	41
95%-Vertrauens- bereich	120 -363	117 -367	115 -358	105 -288	74 -265	70 -280	63 -234

M = Median

DZ_o = oberes Dezil

DZ_u = unteres Dezil

Tab. 17 Insulin(IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Diabetikern der Gruppe 4
($n = 34$) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose

		IMI ($\mu\text{E}/\text{ml}$)				
		0 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.	180 Min.
M		30	159	144	161	93
DZ _o		72	235	390	375	266
DZ _u		4	69	87	85	65
95%-Vertrauens- bereich		20 -43	120 -175	125 -213	126 -195	75 -120

M = Median

DZ_o = oberes Dezil

DZ_u = unteres Dezil

Tab. 18 Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Diabetikern der Gruppe 4
(n = 34) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose

	Glukose (mg/100 ml)				
	0 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.	180 Min.
M	107,5	292,5	290,5	264,5	195,5
DZ ₀	220,0	403,0	432,0	460,0	460,0
DZ _u	80,0	139,0	135,0	109,0	98,0
95%-Vertrauens- bereich	95,0 -133,0	213,0 -338,0	238,0 -406,0	197,0 -400,0	134,0 -330,0

M = Median

DZ₀ = oberes Dezil

DZ_u = unteres Dezil

Tab. 19 Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Diabetikern der Gruppe 4
($n = 34$) nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.
(Die Versuche erfolgten nach vorausgegangener oraler Glukosebelastung)

	IMI ($\mu\text{E}/\text{ml}$)						
	1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.
M	118,0	209,5	201,0	197,0	137,5	151,0	82,5
DZ ₀	290,0	520,0	525,0	509,0	502,0	370,0	255,0
DZ _u	66,0	102,0	75,0	86,0	68,0	62,0	21,0
95%-Vertrauensbereich	81,0 -157,0	144,0 -290,0	150,0 -265,0	138,0 -235,0	105,0 -235,0	75,0 205,0	57,0 -149,0

M = Median

DZ₀ = oberes Dezil

DZ_u = unteres Dezil

Tab. 20 Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Diabetikern der Gruppe 4
 (n = 34) nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.
 (Die Versuche erfolgten nach vorausgegangener oraler Glukosebelastung)

		Glukose (mg/100 ml)							
		1 Min.	3 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.	
M		193,0	195,5	202,0	173,0	175,0	150,0	127,0	
DZ ₀		436,0	430,0	425,0	433,0	410,0	390,0	387,0	
DZ _u		97,0	92,0	84,0	74,0	61,0	52,0	51,0	
95%-Vertrauens- bereich		142,0 -306,0	128,0 -305,0	131,0 -302,0	113,0 -288,0	90,0 -274,0	75,0 -243,0	69,0 -185,0	

M = Median
 DZ₀ = oberes Dezil
 DZ_u = unteres Dezil

L i t e r a t u r

1. Campell, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Thieme, Stuttgart (1971)
2. Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen (Basel 1960)
3. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1969)
4. Schmidt, F.H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und
Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichs-
untersuchungen mit klassischen Methoden
Internist 4, 554 (1963)
5. Stange, K., Henning, H.J.:
Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1966)
6. Weber, F.:
Grundriß der biologischen Statistik
G. Fischer, Stuttgart (1976)

7. Weinges, K.F.:

Ist eine Neuorientierung der oralen Diabetesbehandlung
nötig?

Med. Welt 23, 949 (1972)

8. Yalow, R.S., Berson, S.A.:

Immunoassay of endogenous plasma insulin in man

J. clin. Invest. 39, 1157 (1960)

9. Yalow, R.S., Berson, S.A.:

Immunoassay of plasma insulin

Biochem. Analysis 12, 69 (1964)

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr.med.L.Demling
für die Übernahme des Referates herzlichst gedankt.

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung, die
mir bei der Durchführung dieser Arbeit jederzeit zuteil
wurde, sage ich Herrn Oberarzt Priv.Doiz.Dr.med.W.Grabner
meinen ganz besonderen Dank.

L e b e n s l a u f

22.7.1949 geboren in Neustadt a.d.Waldnaab als Sohn des Oberstudiendirektors Michael Eckl und seiner Ehefrau Marianne Eckl, geborener Leonhard.

1955-1959 Besuch der Volksschule in Weiden i.d.Opf.

1959-1968 Besuch des Kepler-Gymnasiums (math.-nat. Zweig) in Weiden i.d.Opf. Im Juni 1968 unterzog ich mich der Reifeprüfung. Meine besondere Vorliebe galt den naturwissenschaftlichen Fächern.

WS 1968/69 An der Universität Marburg belegte ich die Fachkombination Chemie, Biologie und Physik

SS 1969 - Studium der Zahnmedizin an der Universität

WS 1974/75 Erlangen.

1970 Vorphysikum mit Note "sehr gut".

1972 Physikum mit Note "sehr gut".

1974 Staatsexamen mit Note "gut".

16.1.1975- Assistenzarzt bei Dr. Otto Bierschenk,

31.10.1975 Forchheim, Waisenhausstr. 17

6.1.1976 Grundwehrdienst bei der Akademie des Sanitäts- und Gesundheitswesens der Bundeswehr

8000 München, Schwere Reiterstraße 4,
Luitpoldkaserne.

Erlangen, im Februar 1977

Gerald Michael E c k l

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197